別記様式第６号（第 16 条第３項，第 25 条第３項関係）

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	友森　俊介
学 位 授 与 の 条 件	学位規則第４条第 ①・2 項該当		

論　文　題　目
Maintenance of low inflammation level by the ZFHX3 SNP rs2106261 minor allele contributes to reduced atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation
(ZFHX3 SNP rs2106261 マイナーアレルによる低い炎症レベルの維持は肺静脈隔離術後の心房細動の再発率の低下に寄与している)

論文審査担当者

主　　査　　教授　　末田　泰二郎　　　印

審査委員　　教授　　粟井　和夫

審査委員　准教授　　佐藤　健一

〔論文審査の結果の要旨〕

症候性心房細動に対してカテーテルアブレーションは有効な治療法として確立されているが、治療後再発も少なからず認める。心房細動アブレーション後の再発原因として、高血圧、左房拡大、非発作性心房細動などが報告されている。炎症も再発の一因とされており、好中球/リンパ球比、CRP など炎症マーカーと再発が関連していたとの報告もある。

近年心房細動のゲノム関連解析が行われ、16 番染色体長腕 22 の ZFHX3 遺伝子の一塩基多型(rs2106261 C>T)が心房細動の発症と関連していると報告された。ZFHX3 蛋白は炎症過程の重要な因子である STAT3 が調節するシグナル伝達の調節因子と言われている。ZFHX3 一塩基多型(rs2106261)と心房細動アブレーション後の再発に関する報告はいくつかあるが、再発と関連があるという報告がある一方で関連がないとする報告があり、一定の見解は得られていない。

今回著者らは、心房細動のゲノム関連解析の追試を行い、ZFHX3 一塩基多型(rs2106261)と心房細動アブレーション後の再発、炎症マーカーとの関連について検討した。

広島大学病院で 2009 年 11 月から 2015 年 7 月までの間に、心房細動に対するカテーテルアブレーションを行った 362 名の発作性心房細動患者と非心房細動コントロール 627 名を対象とした。発作性心房細動患者のうち、以前カテーテル治療を受けたことがある患者、器質的心疾患がある患者を除外した 316 名を最終的に心房細動患者の対象とした。

初めに発作性心房細動患者と非心房細動コントロールを対象として、ZFHX3 一塩基多型(rs2106261)のタイピングを行い、両群でマイナーアレルの頻度(MAF)を比較した。

その後、ZFHX3 一塩基多型(rs2106261)の遺伝子型と心房細動アブレーション後の再発との関連、ZFHX3 一塩基多型(rs2106261)の遺伝子型と術前の好中球/リンパ球比、CRP、IL-6 といった炎症マーカーとの関連について検討した。

心房細動患者群では非心房細動コントロール群に比較して ZFHX3 一塩基多型の MAF が有意に多い結果であった。(MAF: 39% vs. 30%、オッズ比 1.52、$p=2.2\times10^{-5}$)

ZFHX3 一塩基多型(rs2106261)の遺伝子型と心房細動アブレーション後の再発の検討(カプ

ランマイヤー法)では、マイナーアレル T を持っている群(TT or TC)で、持っていない群(CC)と比較し、心房細動アブレーション後の再発が有意に少ないという結果であった。(p = 0.04) 心房細動アブレーション後の再発に関連するといわれる年齢、性別、BMI、心房細動持続期間、高血圧、糖尿病、洞結節機能を含めた多変量解析でも ZFHX 一塩基多型(rs2106261)マイナーアレル T(TT or TC)は、独立して心房細動再発率の低下と関連していた。

ZFHX3 一塩基多型(rs2106261)の遺伝子型と炎症マーカー(好中球/リンパ球比、CRP、IL-6)との検討では、ZFHX3 一塩基多型(rs2106261)のマイナーアレル T を持つ患者群(TT or TC)で、持っていない患者群(CC)と比較し、炎症マーカーが有意に低い結果であった。(好中球/リンパ球比: CC 2.22 ± 0.08、TT + TC 1.98 ± 0.06、p = 0.018; CRP: CC 0.103 ± 0.009 mg/dl、TT + TC 0.076 ± 0.007 mg/dl、p = 0.016; IL-6: CC 60.3 ± 3.0 pg/ml、TT + TC 52.8 ± 2.3 pg/ml、p = 0.04)

今回の著者らの研究では、近年のゲノム関連解析の結果と同様に ZFHX3 一塩基多型(rs2106261)は心房細動と有意な関連を認めた。また、発作性心房細動患者において、*ZFHX3* 一塩基多型(rs2106261)マイナーアレル T を持つ群では、持たない群と比較して、心房細動アブレーション後の洞調律維持率が有意に高かった。さらに著者らは、ZFHX3 一塩基多型(rs2106261)マイナーアレル T を持つ群では、持たない群と比較し、好中球/リンパ球比、CRP、IL-6 といった炎症マーカーが低下していることを明らかにした。

炎症反応が心房細動のアブレーション後の再発に関連しているとする報告は数多くあり、ZFHX3 一塩基多型(rs2106261)マイナーアレル T を持つ群では、炎症反応が低いことが、アブレーション後の再発率低下に寄与している可能性が示唆された。

以上の結果から、本論文は ZFHX3 一塩基多型(rs2106261)のマイナーアレルが炎症に対して保護的に働く可能性があり、このアレルを持つ人では心房細動に対して拡大肺静脈隔離術のみで、洞調律維持率が高いことを示した。ZFHX3 一塩基多型(rs2106261)とアブレーション後の炎症反応の推移、ZFHX3 の左房筋での発現量との関連、炎症に関与するメカニズムについてはさらなる研究が必要であるが、本研究は心房細動に対する治療戦略の選択において、重要な所見を提供した有用な研究と考える。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

別記様式第７号（第 16 条第３項関係）

最 終 試 験 の 結 果 の 要 旨

<table>
<tr><td>博士の専攻分野の名称</td><td>博士（医学）</td><td rowspan="2">氏名</td><td rowspan="2">友森　俊介</td></tr>
<tr><td>学 位 授 与 の 条 件</td><td>学位規則第４条第 ①・２ 項該当</td></tr>
<tr><td colspan="4">論　文　題　目
Maintenance of low inflammation level by the ZFHX3 SNP rs2106261 minor allele contributes to reduced atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation
(ZFHX3 SNP rs2106261 マイナーアレルによる低い炎症レベルの維持は肺静脈隔離術後の心房細動の再発率の低下に寄与している)</td></tr>
<tr><td colspan="4">最終試験担当者

主　　査　　教授　　末田　泰二郎　　　印

審査委員　　教授　　粟井　和夫

審査委員　准教授　　佐藤　健一</td></tr>
</table>

〔最終試験の結果の要旨〕

判　　定　　　合　　格

上記３名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成 30 年 11 月１日の第 76 回広島大学研究科発表会(医学)及び平成 30 年 11 月１日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。

1　炎症マーカーと心房細動アブレーション後再発の多変量解析について

2　心房細動アブレーション後の再発のメカニズム

3　炎症と心房細動アブレーション後の再発の関連

4　心房細動に関連するその他の一塩基多型と炎症の関与

5　STAT3 と ZFHX3 の関連

これらに対して適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。